

Uso Racional de Corticoides en el Paciente con Shock Séptico

JORGE ROQUE E.¹

1. Médico jefe Unidad Cuidados Intensivos de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
Profesor de Pediatría, Universidad del Desarrollo, Chile.

ABSTRACT

Rational Use of Corticoids in a Patient with Septic Shock

Introduction: Septic shock (SS) is a significant cause of mortality in NICUs. **Objective:** Review current knowledge on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (HPA) and the scientific support for the use of glucocorticoids in the use of this clinical picture. We know that The patient's ability to evolve into improvement or worsening depends upon the ability of the HPA axis to develop and sustain an adequate response to the stress provoked by SS. In some patients, due to many reasons, the prolongation of SS leads to a deficit of cortisol that results in functional acute adrenal insufficiency. Cortisol levels do not respond to ACTH stimulation test. There is no consensus among authors as to what is a normal concentration of cortisol during stress, or even if it is correlated with death among children with SS. The American College of Critical Care Medicine guidelines for SS in Pediatrics and Neonatology have made some recommendations for use of hydrocortisone.

(Key words: Septic shock, adrenal insufficiency, ACTH, cortisol.)

Rev Chil Pediatr 2010; 81 (1): 12-19

RESUMEN

Introducción: El *shock* séptico (SS) es una de las mayores causas de mortalidad en unidades de cuidados intensivos pediátricas. **Objetivo:** Revisar qué sabemos hasta ahora del papel que juega el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) en el SS y si hay evidencia científica que apoye el uso de glucocorticoides en el transcurso de este cuadro. Sabemos que de la habilidad del eje HPA para montar y sostener en el tiempo una adecuada respuesta al stress provocado por un SS dependerá si el paciente evoluciona a la mejoría o se agrava. En algunos pacientes debido a múltiples mecanismos, la prolongación del SS puede llevar a un déficit de cortisol, resultando en una insuficiencia adrenal aguda o funcional, la que se reflejaría en que los niveles de cortisol no responderían con un incremento significativo frente a una prueba de estímulo con ACTH. Entre los diversos reportes revisados, no existe consenso sobre cual sería la concentración "normal" de cortisol durante el stress y más aun no está claro si esto se correlacionaría con la mortalidad en el caso de los niños. Las guías de *shock* séptico en pediatría y neonatología del *American College of Critical Care Medicine* recomiendan en que tipo de pacientes con SS se debiera considerar tratamiento con hidrocortisona.

(Palabras clave: *Shock* séptico, insuficiencia adrenal, ACTH, hidrocortisona).

Rev Chil Pediatr 2010; 81 (1): 12-19

Trabajo recibido el 05 de junio de 2009, devuelto para corregir el 03 de agosto de 2009, segunda versión el 05 de septiembre de 2009, aceptado para publicación el 02 de octubre de 2009.

Correspondencia a:
Dr. Jorge Roque E.
E-mail: jroque@alemana.cl

Introducción

Desde que en 1855 Thomas Addison reportó por primera vez el cuadro de insuficiencia de la función de las glándulas suprarrenales (GSR), mucho se ha avanzado en el conocimiento acerca de la fisiopatología de esta enfermedad. La asociación posterior de insuficiencia adrenal (IA) e infección a principios del siglo XX y el rápido avance en la química orgánica permitieron identificar y sintetizar la adrenalina y los esteroides producidos por dicha glándula. A mediados del siglo XX se pudo comprobar el papel fundamental que tienen las GSR en la respuesta del organismo al stress. En las últimas dos décadas se ha producido evidencia clínica y experimental que relaciona el *shock* séptico con la IA y la inflamación sistémica inducida por resistencia de los receptores de glucocorticoides, lo que ha llevado a plantear el tratamiento con bajas dosis de hidrocortisona en el curso del *shock* séptico, tratando una hipotética IA asociada a este cuadro para impactar positivamente en la mortalidad¹.

El *shock* séptico es una de las mayores causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricas (UCIP) y de adultos². Clásicamente se distinguen la insuficiencia adrenal primaria (déficit de producción de cortisol y ocasionalmente aldosterona por la corteza adrenal causado por una enfermedad congénita o adquirida e la glándula), la secundaria (déficit de producción de ACTH a nivel de la pituitaria anterior) y la terciaria (déficit de producción de CRH en el hipotálamo).

El objetivo del artículo es revisar qué sabemos hasta ahora del papel que juega el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) en el *shock* séptico y si hay evidencia científica que apoye el uso de glucocorticoides en el transcurso de este cuadro. Antes recordaremos conceptos básicos.

Anatomía de la GSR

La GSR esta constituida por 2 zonas independientes, la medula y la corteza. La medula adrenal es considerada parte del sistema nervioso simpático y produce las catecolaminas vasopresoras epinefrina y norepinefrina, las que son almacenadas en la misma médula. La

corteza adrenal consta de 3 zonas, la más externa, zona glomerulosa (15%) de la cual hay una gradual transición a la zona media o fasciculata (75%) y de esta una clara transición a la zona más interna en contacto con la médula, zona reticularis (10%). La zona glomerulosa es el sitio primario de síntesis de mineralocorticoides, la zona fasciculata esta involucrada en la síntesis de glucocorticoides y la zona reticularis predominantemente en la de andrógenos^{2,3}.

Esteroidogénesis

Las 3 principales clases de hormonas producidas por la corteza adrenal son los glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos (testosterona, androstenodiona, DHEA). Todos los esteroides están compuestos del mismo núcleo esterol presente en el colesterol. Aunque las células esteroidales adrenales pueden sintetizar colesterol, el 80% del colesterol usado en la esteroidogénesis proviene de lipoproteínas plasmáticas. El cortisol circula en el plasma en una forma libre y activa (5-10%), y otra inactiva, unida reversiblemente a proteínas (albúmina y *cortisol-binding globulin* o CGB)^{2,3}.

Fisiología del Eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA)

La producción de corticosteroides es regulada por el eje HPA. La producción de cortisol es estimulada por la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la cual es un péptido de 39 aminoácidos secretado en la glándula pituitaria anterior, que se produce a partir de la fractura de una molécula mucho mayor llamada pro-opiomelanocortina y que también libera otros pépticos (β -endorfina, lipotropina, hormona estimulante de melanocito). La ACTH se libera en pulsos, logrando un ritmo diurno (circadiano) después de la infancia, con mayor concentración plasmática de ACTH y cortisol temprano en la mañana (6 a 8 AM). La vida media de la ACTH es corta y la elevación del cortisol en respuesta al estímulo ACTH es a los pocos minutos después de su pulso. La ACTH también estimula la síntesis de andrógenos y de manera menos importante la de mineralocorticoides.

La secreción de ACTH es regulada por la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y también, aunque de manera menos importante por la vasopresina (VA), ambas son secretadas por el hipotálamo. La CRH es sintetizada por las neuronas del núcleo paraventricular y la VA por los núcleos paraventricular y supraoptico, almacenándose esta última en la pituitaria posterior. Otros factores estimulantes de la secreción de ACTH son las catecolaminas, la angiotensina II, el péptido intestinal vasoactivo y algunas citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, FNT- α). A su vez los corticosteroides ejercen una retroalimentación negativa sobre el eje HPA, inhibiendo secreción de ACTH, así como la transcripción del gen de pro-opiomelanocortina, la producción de CRH y VA. También la ACTH inhibe su propia secreción por retroalimentación negativa.

La secreción de aldosterona está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina y la kalemia. Fundamentalmente frente a una disminución del volumen intravascular se produce secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular del riñón. La renina es una enzima proteolítica que fracciona una proteína mayor producida en el hígado, el angiotensinógeno, produciéndose angiotensina I la cual es nuevamente fraccionada por la enzima convertidora de angiotensina (producida en pulmón y otros tejidos) a angiotensina II. Si bien esta última será transformada en angiotensina III, ambas tienen potente efecto estimulador de secreción de aldosterona¹⁻⁴.

Acción de los Esteroides Adrenales

Los glucocorticoides actúan sobre el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, modulan el tono vascular y modulan la respuesta inmune, entre otros. Aumentan la gluconeogénesis hepática, glicólisis, proteólisis y lipólisis, en algunos tejidos disminuyen la captación celular de glucosa, producen hiperglicemia y estimulan el depósito de glicógeno en el hígado. En el sistema inmune ellos suprimen el proceso inflamatorio. Con altas dosis de glucocorticoides se produce depleción de monocitos, eosinófilos, linfocitos (principalmente T), disminución de la síntesis de in-

munoglobulinas, estimulación de la apoptosis de linfocitos y disminución de la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y FNT α). Los glucocorticoides tienen un efecto inótrofo positivo sobre el corazón y aumentan la presión sanguínea mediante una serie de mecanismos que involucran al sistema vascular y los riñones. Inducen balance negativo de calcio por aumento de la excreción renal y disminución de la absorción intestinal.

Los niveles basales de cortisol han sido estudiados en sujetos voluntarios sanos, encontrándose un amplio rango de valores, que en promedio es de 15 $\mu\text{g/dL}$ en la mañana, pero bajo condiciones de stress como fiebre o convulsiones se elevaba sobre 18 $\mu\text{g/dL}$. De manera similar al stress, si se les administraba 1 mg de ACTH, el cortisol plasmático aumentaba sobre los 18 $\mu\text{g/dL}$. En cambio en pacientes con IA (ejemplo: hiperplasia suprarrenal congénita) sus niveles basales de cortisol resultaban menores de 4 $\mu\text{g/dL}$ y post estimulación con ACTH menores de 18 $\mu\text{g/dL}$ (Ref 1).

La principal función de los mineralocorticoides es mantener el volumen intravascular, lo cual es logrado mediante la retención de sodio y excreción de potasio e hidrogeniones¹⁻⁴.

Efecto del Stress Sobre la Función Adrenal

Los corticoides son los principales mediadores de la respuesta al stress. De inmediato se produce un aumento de la secreción de ACTH, lo que es seguido de un aumento concomitante de cortisol. Los niveles de CBG disminuyen y consecuentemente los de cortisol libre aumentan, pero si se mide la concentración total de cortisol en el plasma se puede encontrar disminuida debido a la hipoproteinemia concomitante. Se suma un cambio en el número y sensibilidad de los receptores de glucocorticoides tisulares y una pérdida del ciclo circadiano, secundario a un incremento de producción CRH y ACTH estimuladas por citocinas, acción vagal y reducción en la retroalimentación negativa del cortisol sobre el eje HPA. La IL-1 aumenta por mayor secreción de los macrófagos en respuesta a reacciones inflamatorias e inmunes. Al mismo tiempo el eje HPA incrementa el cortisol plasmático, lo que resulta en

una retroalimentación negativa sobre los macrófagos. Las mismas citocinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, FNT- α que estimulan la secreción de CRH son inhibidas posteriormente por el cortisol. Todos estos cambios durante el stress tienen por objeto mantener la homeostasis, es así como por ejemplo la hiperglicemia permite la redistribución de la glucosa hacia los tejidos dependientes de insulina, y el aumento de cortisol apunta a mantener la reactividad cardiovascular normal. En el fondo, de la habilidad del eje HPA para montar y sostener en el tiempo una adecuada respuesta al stress provocado por una sepsis, dependerá en gran parte si el paciente evoluciona a la mejoría o se agrava. Probablemente al inicio del *shock* se producen incrementos de CRH, ACTH, y cortisol, que habitualmente son proporcionales al grado de stress que provoca la enfermedad, pero posteriormente debido a múltiples mecanismos, la prolongación de la enfermedad puede llevar a un déficit de cortisol, resultando en una IA aguda. En términos prácticos esto significa que en un paciente con *shock* séptico, no solo debiera evaluarse su cortisol basal plasmático (debiera estar elevado), sino que también, su capacidad de respuesta frente a un estímulo como la administración de ACTH para ver si tiene “reserva” funcional que le permita continuar manteniendo en el tiempo una respuesta proporcional al stress. Esto introduciría un nuevo concepto de IA, el cual se refiere a aquellos pacientes que teniendo un nivel adecuado de cortisol plasmático frente al stress, no son capaces de mantenerlo en el tiempo y se reflejaría en que no responderían con un incremento significativo de los niveles de cortisol frente a una prueba con ACTH. Se le ha llamado IA relativa y no tiene un sustrato anatómico conocido¹⁻⁶.

Insuficiencia Adrenal (IA) en el Shock Séptico

La IA ha sido observada en el 30-70% de los casos de *shock* séptico en niños y adultos. Su frecuencia depende de la definición del umbral del nivel cortisol basal plasmático y del incremento del cortisol a la prueba de estimulación con ACTH que se haya usado en cada serie.

El problema es que entre los diversos autores y estudios realizados tanto en adultos como en niños, no existe consenso sobre cual sería la concentración “normal” de cortisol durante el stress y más aun no está claro si esto se correlacionaría con la mortalidad (tabla 1). Se sabe que independiente de la definición que se use, los pacientes que presentan IA tienden a evolucionar con un *shock* refractario a resucitación con volumen y terapia con catecolaminas. Los estudios clínicos en adultos sugieren que en dichos casos el tratamiento con glucocorticoides mejora el pronóstico. Se han propuesto valores normales de cortisol plasmático durante el stress, cuyos rangos irían entre 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (tabla 2). También se ha sugerido utilizar la prueba de estimulación con ACTH, frente a la cual se debiera producir un aumento neto de cortisol plasmático de 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o más para ser considerado una prueba de función normal. Esta diferencia o delta de cortisol plasmático también es controvertida, ya que hay autores que definen como positiva la respuesta con aumentos de cortisol de 7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o más (Tabla 2)¹⁻¹¹.

Diagnóstico de IA en el Shock Séptico

Ante la necesidad de conocer la prevalencia de IA en niños con *shock* séptico y siguiendo las experiencias descritas en adultos, los primeros estudios pediátricos usaron dosis de estimulación con ACTH elevadas (125-250 μg), pero posteriormente estas fueron consideradas dosis farmacológicas, especialmente en los niños más pequeños. Tales dosis supra fisiológicas pueden pasar por alto la resistencia de la GSR a la ACTH y resultar en una respuesta normal en niños con IA relativa o funcional asociada al *shock* séptico. Entonces se planteó que dosis más pequeñas de ACTH (1 μg) pueden hacer que esta prueba sea más sensible para detectar la IA relativa. Obviamente este elemento también afectará la prevalencia de IA relativa en niños con *shock* séptico^{2,3,5,6,12}.

Mecanismos de IA en el Shock Séptico

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la IA asociada a sepsis. Primero, daño anatómico en la GSR, pituitaria o hipotálamo puede causar déficit de producción

Tabla 1. Estudios reportados de asociación entre mortalidad y función adrenal en el shock séptico en niños

Estudio	Conclusión
Hatherill M. Arch Dis Child 1999; 80 (1): 51-5	Insuficiencia adrenal es común en niños con SS. Se asocia con aumento de requerimiento vasopresor y duración del shock. Mortalidad no fue diferente entre los que presentaron IA y aquellos con adecuada función adrenal.
Riordan FA. Crit Care Med 1999; 27: 2257-2261	Niveles de cortisol significativamente más bajos fueron encontrados en los fallecidos comparados con los sobrevivientes con meningococemia.
De Kleijn ED. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(4): 330-6	Bajo cortisol sérico en combinación con ACTH elevada se asociaron a mayor mortalidad en niños con meningococemia grave.
Pizarro CF. Crit Care Med 2005; 33: 855-859	La contribución de la IA a la mortalidad no fue evidente. IA fue frecuente en niños con SS refractario a catecolaminas y estuvo ausente en niños con SS que respondió a volumen
Sarathi M. Pediatr Crit Care Med 2007; 8: 23-28.	No hubo diferencias de mortalidad entre aquellos pacientes con SS asociado a IAR y aquellos sin IAR asociada. IAR se asoció a SS refractario a catecolaminas.

SS: Shock séptico; IA: insuficiencia adrenal; IAR: insuficiencia adrenal relativa; ACTH: hormona adrenocorticotrófica.

Tabla 2. Definiciones e incidencia de Insuficiencia Adrenal en niños de acuerdo a reportes de diferentes autores publicadas en la literatura internacional

Definición de Insuficiencia Adrenal		Incidencia Insuficiencia Adrenal	
Autor (año)	Nivel Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	Población estudiada	IA (%)
Hatherill M (1999) (*ACTH 250 μg)	Aumento < 7,5 post ACTH	33	52
Menon K (2002) (*ACTH 125-250 μg)	Cortisol basal < 7 y/o < 18 post ACTH	13	31
Pizarro C (2005) (*ACTH 250 μg)	IAA: cortisol basal < 20 e incremento \leq 9 post ACTH	57	18
	IAR: cortisol basal \geq 20 e incremento \leq 9 post ACTH	57	26
Sarathi M (2007) (*ACTH 1 μg)	IAA: cortisol basal < 7 y pico < 18 post ACTH	30	0
	IAR: incremento < 9 post ACTH	30	30
Hebbar K (2009)	Cortisol basal < 25	73	58
	Cortisol basal < 15	73	32
	Cortisol basal < 7	73	7

IA: Insuficiencia Adrenal; IAA: Insuficiencia Adrenal Absoluta; IAR: insuficiencia Adrenal Relativa. * Dosis de ACTH usada por cada autor.

de cortisol. Se ha descrito una incidencia de 7-10% de isquemia o hemorragia en cualquiera de estos componentes del eje HPA en el transcurso de un shock séptico. Esto se podría explicar por un aumento en el flujo arterial hacia estas estructuras, concomitante con un drenaje venoso disminuido. También es posible que apoptosis neuronal se pueda gatillar por la misma inflamación hipotalámica y so-

bre-expresión a óxido nítrico sintetasa. Otras sustancias como la sustancia P, radicales súper-óxido, monóxido de carbono y prostaglandinas se pueden acumular en el hipotálamo o la pituitaria alterando la síntesis y pulsatilidad de hormonas. Segundo y muy importante para los médicos que trabajamos en UCIP, la síntesis de cortisol puede verse iatrogénicamente afectada por el uso de drogas que alteren la función

de las enzimas que interviene en la síntesis de cortisol. Varias se han descrito disminuyendo la síntesis de cortisol, como el etomidato, ketoconazol, fluconazol o fenitoina. Una simple dosis de etomidato para intubar a un paciente, induce IA hasta por 48 horas, aumentando el riesgo de muerte. Tercero, el transporte de cortisol unido a CBG y albúmina puede verse alterado por la disminución en los niveles de estas dos proteínas en las etapas más precoces del *shock* séptico. Es cierto que esto puede aumentar la fracción libre de cortisol en plasma, pero la CBG es muy importante en la entrega de cortisol en los tejidos más inflamados. Las enzimas elastasas producidas por los neutrófilos polimorfonucleares activados en el sitio de la infección pueden específicamente fraccionar la unión de cortisol a CBG, permitiendo al cortisol allí liberado entrar directamente en los tejidos inflamados. O sea, una baja de CBG inducida por un *shock* séptico puede disminuir la liberación de cortisol en los sitios más inflamados, exacerbando la resistencia de los tejidos al cortisol. Cuarto, puede haber una disminución en el número y actividad de los receptores de glucocorticoides, alterando la capacidad de las células de responder adecuadamente al cortisol¹⁻⁴.

Diagnóstico Clínico

El cuadro clínico de IA durante el curso de un *shock* séptico es inespecífico. Los síntomas pueden ser fiebre, dolor abdominal, hipotensión arterial refractaria en el tiempo, vómitos y alteración del estado de conciencia. Otros indicadores pueden ser la refractariedad del *shock* o inestabilidad cardiovascular a la terapia con volumen generoso o a las catecolaminas. No hay tiempo suficiente para observar la hiperpigmentación de la piel en la clásica IA. Los hallazgos de laboratorio pueden ser como en el cuadro típico de IA: hiponatremia con exceso de sodio urinario, hiperkalemia e hipoglucemia. Se describe eosinofilia, que raramente es hallada¹⁻⁴.

Respecto de las pruebas de laboratorio específicas, en la UCIP, en el escenario de un *shock* séptico, con un paciente grave, no hay mucho tiempo para decidir, y como se mencionó anteriormente, no hay un consenso en los

niveles de cortisol plasmático considerados diagnósticos, sino un amplio rango de valores sugeridos por los diversos autores tanto en adultos como niños. Sin embargo, una prueba dinámica que permite diagnosticar IA relativa es el test de ACTH.

Los criterios de laboratorio diagnósticos de acuerdo a Aneja y Carcillo, utilizando la prueba de la Metapyrona, en pacientes pediátricos son los siguientes: a) IA absoluta: nivel pico de cortisol plasmático post ACTH menor de 18 mg/dL; b) IA relativa o funcional: nivel basal de cortisol plasmático mayor de 18 µg/dL e incremento de cortisol post ACTH menor de 9 mg/dL y c) Disfunción de la pituitaria: nivel de cortisol basal menor de 5 µg/dL y nivel pico de cortisol mayor a 18 µg/dL. En una disfunción central, con déficit de producción de ACTH, se puede realizar la prueba de la metapyrona, que mide la habilidad del eje HPA para responder a una reducción aguda de los niveles de cortisol plasmático. La metapyrona inhibe la enzima 11-hidroxilasa involucrada en el último paso de la síntesis de cortisol. Su inhibición causa una disminución de cortisol y consecuentemente en un aumento compensatorio de la ACTH y del precursor del cortisol, el 11-deoxicortisol. La administración de metapyrona (30 mg/kg, dosis máxima 3 000 mg) se hace a medianoche, tomando niveles de cortisol y 11-deoxicortisol plasmáticos al día siguiente a las 8 AM. La respuesta normal debiera ser una disminución de cortisol a menos de 5 µg/dL y un aumento de 11-deoxicortisol a más de 7 µg/dL. Esta prueba se debe hacer con pacientes que tengan vía enteral disponible y muy cuidadosamente ya que puede causar una IA aguda.

En cuanto a la prueba de estimulación adrenal con ACTH, esta se puede hacer con una dosis de 1, 125 o 250 µg, administrada intravenosa o intramuscular, midiendo los niveles de cortisol antes de la ACTH (basal), a los 30 y 60 minutos después (post ACTH). Por ahora, se sugiere usar dosis de 1 µg en niños¹⁻⁴.

Tratamiento de la IA en el Shock Séptico

En el caso de un paciente con *shock* séptico asociado a una IA absoluta, como podría ser el caso de una enfermedad de Addison, la

recomendación es tratarla con hidrocortisona, en dosis de 2-50 mg/kg en un bolo intravenoso y posteriormente seguir con una infusión continua de 2-50 mg/kg en 24 horas. Como la hidrocortisona tiene una vida media de 8-12 horas, también se puede administrar intermitentemente. La amplia dosis de 2 a 50 mg/kg, debe ser titulada de acuerdo a la respuesta terapéutica que se observe a nivel cardiovascular. En el caso de los pacientes con IA relativa, las dudas persisten en cuanto al beneficio que podría representar el tratar estos pacientes con hidrocortisona. Hasta ahora los estudios no han demostrado categóricamente que los pacientes pediátricos con IA asociada a *shock* tengan mayor mortalidad (tabla 1), incluso una gran revisión de Markovitz de la base de datos del *Pediatric Health Information System* (PHIS) analizando el uso de esteroides en niños entre 0 y 17 años con diagnóstico de sepsis encontró que había un aumento de la mortalidad asociada al uso de corticoides¹³. Menon, en una encuesta que realizó entre intensivistas y endocrinólogos pediátricos encontró que el 81% de los intensivistas creía que la IA se presentaba a menudo en pacientes críticamente enfermos, mientras que el 41% de los endocrinólogos creía que nunca o muy raramente se presentaba. En este mismo estudio el 51% de los intensivistas reconoció que trataba empíricamente con esteroides a los pacientes con hipotensión arterial, mientras que el 81% de los endocrinólogos refería que nunca o muy ocasionalmente recomendaría tratar empíricamente a un paciente con este fundamento¹⁴.

Esta claro que se necesitan más estudios que aclaren si realmente el tratamiento con esteroides beneficia a los niños que cursan con sepsis asociada a IA relativa. Sobre estos argumentos, parece prudente no recomendar el uso de corticoides por ahora en este tipo de pacientes, hasta que más estudios aclaren las dudas actuales.

Los pacientes que presentan una falla de la pituitaria con déficit de producción de ACTH endógena, pero que tienen un aumento de cortisol plasmático con la ACTH exógena, deberían tratarse con hidrocortisona de la misma manera que un paciente con IA absoluta. El déficit de producción de ACTH se esta obser-

vando cada vez con más frecuencia, ya que el uso rutinario de corticoides en los niños ha ido aumentando, en la medida que más especialistas los incluyen en sus terapias. Niños con cáncer, trasplantados, asmáticos, con laringitis obstructivas, alergias y enfermedades autoinmunes reciben diferentes esquemas de esteroides por tiempos variables. Rix M¹⁵, reportó que un tratamiento acotado con corticoides puede suprimir el eje HPA entre 6 semanas y 6 meses. Entonces, aunque no existen estudios que avalen la presente recomendación, frente a un paciente con antecedentes de uso de corticoides y en el contexto de un *shock* séptico grave con mala respuesta a resucitación con volumen y a catecolaminas, parece razonable el uso de hidrocortisona¹. Finalmente, el año 2009 las últimas guías de *shock* séptico en pediatría y neonatología del *American College of Critical Care Medicine* (ACCCM) hace la siguiente recomendación: “Si un niño está en riesgo de insuficiencia adrenal absoluta o fracaso del eje HPA, (ejemplo: púrpura fulminans, hiperplasia suprarrenal congénita, uso de esteroides reciente, anomalías hipotálamo-pituitarias) y permanece en *shock* a pesar de infusión continua de epinefrina o noradrenalina, se le puede administrar hidrocortisona, idealmente después de obtener una muestra de sangre para posterior determinación de la concentración de cortisol plasmático. La hidrocortisona puede ser administrada intermitentemente o en infusión continua en dosis de 1-2 mg/kg/día, para estrés hasta 50 mg/kg/día para reversión del *shock*.”¹⁶.

En resumen la IA relativa o funcional en niños es un problema clínico desafiante que requiere más estudios para su definición y manejo. No esta claro en niños que la IA asociada a sepsis aumente la mortalidad. El stress provocado por la sepsis afecta la función del eje HPA y aumenta el nivel de cortisol plasmático. El cuadro clínico de IA es similar al de la sepsis o el *shock* en los niños. IA iatrogénica secundaria a drogas o tratamientos con glucocorticoides es cada vez más frecuente en niños. Por ahora el ACCCM recomienda tratar con hidrocortisona pacientes con *shock* séptico asociado a IA absoluta o falla del eje HPA y *shock* refractario a catecolaminas.

Referencias

- 1.- *Aneja R, Carcillo JA*: What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007; 92: 165-9.
- 2.- *Maxime V, Lesur O, Annane D*: Adrenal Insufficiency in septic shock. *Clin Chest Med* 2009; 30: 17-27.
- 3.- *Polito A, Aboab J, Annane D*: Adrenal Insufficiency in sepsis. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* 2006; 18: 86-94.
- 4.- *Hassoun A, Sharon Oberfield S*: Adrenal Dysfunction. En *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive care*. Fourth Edition, 2008 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, PA, USA. Páginas 1584-98.
- 5.- *Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA*: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 855-9.
- 6.- *Sarathi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK*: Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 23-8.
- 7.- *Hatherill M*: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999; 80: 51-5.
- 8.- *Riordan FA, Thompson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart CA*: Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27: 2257-61.
- 9.- *De Kleijn ED*: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21: 330-6.
- 10.- *Menon K, Clarson C*: Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care* 2002; 3: 112-6.
- 11.- *Hebbar K, Rigby M, Felner E, Easaley K, Fortenberry J*: Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness. *Crit Care Med* 2009; 10: 35-40.
- 12.- *Siroux V, De Backer D, Yalavatti G, Melot C, Gervy C, Mockel J, et al*: Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: Comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med* 2005; 33: 2479-86.
- 13.- *Markovitz B, Goodman D, Watson R, Bertoch D, Zimmerman J*: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids?. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 270-4.
- 14.- *Menon K, Lawson M*: Identification of adrenal insufficiency in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care* 2007; 8: 276-8.
- 15.- *Rix M, Birkebaek NH, Rosthoj S, Clausen N*: Clinical Impact of corticosteroid-induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a prospective observational study using the low-dose adrenocorticotropin test. *J Pediatr* 2005; 147: 645-50.
- 16.- *Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deyman A, et al*: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37: 666-88.